

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

SP-I EN SP-G

Leden van de werkgroep Chemotherapie van de Landelijke Organisatie voor de Kankerbestrijding hebben naar aanleiding van de intensieve en soms niet geheel reëel aandoende advertentiecampagne ter verspreiding van de cytostatica SP-I en SP-G een kritisch literatuuronderzoek verricht naar de farmacologische eigenschappen, de resultaten bij proef-dieren en de klinische ervaringen verkregen met deze cyto-statica. De resultaten van dit literatuuronderzoek worden hieronder in het kort samengevat.

De preparaten SP-I en SP-G zijn podofylline-derivaten; het eerste is een chemisch enkelvoudige stof, bedoeld voor intraveneuze toediening, het tweede een mengsel van chemisch gewijzigde podofylline-glucosiden, bedoeld voor orale toepassing. De farmacologische literatuur houdt zich enerzijds bezig met de cytostatische werking, anderzijds met onderzoek naar de toxiciteit; in het bijzonder is hierbij natuurlijk de therapeutische breedte van belang.

De voor de natuurlijke podofylline-derivaten sinds lang vaststaande antimitotische werking, welke berust op het remmen van de kerndeling in de metafase kon ook voor de beide onderzochte preparaten op verschillende wijzen bevestigd worden. Het onderzoek naar de therapeutische breedte heeft vooral betrekking op de relatie tussen de cytostatische werking ten aanzien van maligne weefsels en de cytostatische werking op gezonde weefsels, waarnaast uiteraard ook algemene toxische effecten van belang zijn. (Een gebrek aan een voldoende therapeutische breedte is kenmerkend voor alle tot nu toe in gebruik zijnde cytostatica. Dit geldt zowel voor de antimetabolieten, de alkylerende agentia of radiomimetica en de antimitotica). In dit verband zijn eigenlijk alleen experimenten, verricht in vivo, van belang.

Opmerkelijk is het op de voorgrond treden, ook bij lage doseringen, niet alleen voor het orale preparaat maar ook voor het intraveneuze preparaat, van symptomen van de zijde van het maag-darmkanaal, met name diarree. Mogelijk hangt dit samen met de vastgestelde hoge uitscheiding van de podofylline-glucosiden met de gal naar de darm. Hierdoor ontstaat een hepato-enterale kringloop met een speciale belasting van het darmepitheel. Hoewel in een aantal publikaties gewezen wordt op een sparende werking ten aanzien van het hemopoëtische systeem, wijzen sommige verrichte dierproeven, waarbij in het bijzonder het chronisch-toxicologische onderzoek bij apen vermeld dient te worden, niet in die richting. Het blijkt bijvoorbeeld dat doseringen die verschijnselen van de zijde van de darmltractus teweegbrengen (SP-I 44 mg/kg en hoger) ook een duidelijke depressie te zien geven van het aantal leukocyten.

Er zijn betrekkelijk weinig publikaties beschikbaar aangaande de experimentele behandeling van tumoren bij dieren. De gebruikte groepen zijn in het algemeen klein, en er wordt maar zelden statistisch getoetst, waardoor het moeilijk is, zich een goed oordeel over de waarde der experimenten te vormen.

Hoewel het farmacologisch onderzoek naar de therapeutische breedte geen bijzondere verwachting schept, is toch, mede gezien het gebrek aan goede middelen op het gebied van de chemotherapie bij kanker, een gedegen klinisch onderzoek met de besproken preparaten alleszins verantwoord. Helaas is men niet begonnen met het vaststellen van maximaal getolereerde doses, zoals bij het onderzoek onder auspiciën van het Cancer Chemotherapy National Service Center in Amerika steeds het geval is. Het gevolg is geweest,

dat de stoffen in een vroeg stadium aan vele klinici zijn aangeboden, die niet optimaal konden doseren, waardoor nog steeds geen betrouwbaar oordeel over de werking bij verschillende tumoren en over de bijwerkingen (o.a. beenmerg) gevormd kan worden („phase II studies”)*.

Het is betreurenswaardig dat er in het algemeen geen behoorlijke protocollen zijn opgesteld, noch voor phase I noch voor phase II studies. Hierdoor verliezen de publikaties over goede resultaten aan waarde. Evaluatie en vergelijking is niet goed mogelijk.

Vanzelfsprekend is het nog helemaal te vroeg om met enige overtuiging te spreken over „metastasenprofylaxe” als nog nauwelijks de waarde van de therapie is aangetoond bij ver-voortgeschreden gevallen. Combinatietherapie (met röntgenbestraling) kan zeer wel van waarde zijn, maar dit is zeker geen monopolie van SP-G. Waarschijnlijk zijn hierbij heel andere mechanismen werkzaam dan bij de therapie met deze middelen alleen.

Een zeer groot deel van de literatuur over klinische ervaringen met SP-I en SP-G betreft onderzoeken met doseringen die thans onvoldoende zijn gebleken. Het is dan ook niet goed mogelijk, de resultaten hiervan te beoordelen, doch evenmin mag men waarde hechten aan de vaststelling dat het middel op grote schaal is toegepast zonder dat er toxische verschijnselen zijn waargenomen; immers dit is bij een toepassing met te lage doses te verwachten. Bij de behandeling van solide tumoren zijn de gunstigste gepubliceerde cijfers over remissies in de grootte-orde van 15 pct. Enkele tumor-typen die ook gevoelig zijn voor andere cytostatica zijn ook voor dit middel bijzonder gevoelig gebleken. De resultaten steken niet gunstig af tegenover die, verkregen bij toepassing met andere cytostatica.

In vele publikaties worden remissies genoemd als gevolg van de SP-I-behandeling, terwijl bij nauwkeurige lezing van de publikatie blijkt, dat andere vormen van therapie gelijktijdig werden toegepast. Er zijn geen goede klinische experimenten verricht waaruit de waarde van het geneesmiddel zou kunnen blijken. Teleurstellend is, dat er uit de literatuurgegevens niet naar voren komt of dit middel juist geschikt is bij de behandeling van gastro-intestinale neoplas-mata, een toepassing die — gezien het slecht reageren van deze tumoren op andere cytostatica — aantrekkelijk zou zijn. Uit theoretische overwegingen werd immers een dergelijk gunstig effect verwacht. De maximaal verdraagbare doseringen van dit middel zijn pas betrekkelijk kort geleden voor de mens uitgezocht door LARSEN uit Kopenhagen, doch er zijn in de literatuur nauwelijks gegevens bekend over de effecten van SP-I op tumorgroei na deze doses. Het lijkt echter dat bij deze doses de toxische bijverschijnselen even ernstig zijn als die van andere cytostatica. Op grond hiervan kan geconcludeerd worden, dat het thans nog te vroeg is om een definitief oordeel te vellen over de waarde van dit middel. Het feit dat door de voorbarige propaganda voor dit middel ten onrechte grote verwachtingen zijn gewekt, mag ons er echter niet van afschrikken, het middel serieus te bestuderen. Er dient echter wel de nadruk op gelegd te worden dat het zich thans nog in een experimenteel stadium bevindt en dus nog niet geschikt is voor ruimere toepassingen dan binnen klinische onderzoekprogramma's.

Nijmegen	} augustus 1966	E. J. ARIËNS
Rijswijk		L. M. VAN PUTTEN
Leiden		A. ZWAVELING
Amsterdam		J. A. VAN DONGEN JR.

*Onder „phase I studies” verstaat men een zoveel mogelijk gestandaardiseerd onderzoek ter beantwoording van de vraag: Heeft het middel enige activiteit. „Phase II studies” zijn gericht op de beantwoording van de vraag of het middel beter is dan het beste thans gebruikte.